



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 12 575 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
B 01 L 7/00
G 01 N 1/28
C 12 M 3/00

⑳1 Aktenzeichen: 197 12 575.1
⑳2 Anmeldetag: 26. 3. 97
⑳3 Offenlegungstag: 1. 10. 98

DE 197 12 575 A 1

⑦1 Anmelder:
Desaga GmbH, 69168 Wiesloch, DE

⑦4 Vertreter:
Hemmerich, Müller & Partner, 40237 Düsseldorf

⑦2 Erfinder:
Muth, Hubert, 69256 Mauer, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
DE 43 25 664 A1
DE 42 14 834 A1
DE 37 07 368 A1
DE 2 95 19 602 U1
DE 90 05 806 U1
EP 05 89 632 A1
EP 01 23 786 A1
WO 91 16 979 A2
WO 87 01 616 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Inkubationsvorrichtung

⑤7 Bei einer Inkubationsvorrichtung zur Aufrechterhaltung der Vitalität und Funktionalität von Gewebeproben oder dergleichen, umfassend einen durch einen Deckel verschlossenen Behälter, einen in dem Behälter angeordneten Inkubator für mit einer Nährlösung befüllte Probengefäße, in die eine Belüftungsleitung eintaucht, die über eine zentrale Hauptleitung an eine Gasversorgung angeschlossen sind, wird eine an allen Stellen gleichmäßige Luftverteilung erreicht, wenn zwischen der Hauptleitung und den Belüftungsleitungen jeweils eine Kapillare angeordnet ist.

DE 197 12 575 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Inkubationsvorrichtung zur Aufrechterhaltung der Vitalität und Funktionalität von Gewebeproben oder dergleichen, umfassend einen durch einen Deckel verschlossenen Behälter, einen in dem Behälter angeordneten Inkubator für mit einer Nährlösung befüllte Probengefäße, in die eine Belüftungsleitung eintaucht, die über eine zentrale Hauptleitung an eine Gasversorgung angeschlossen sind.

Eine solche Inkubationsvorrichtung ist durch das DE 295 19 602 U1 bekanntgeworden. Sie erlaubt es, die von Patienten entnommenen Gewebeproben in einfacher Weise zuverlässig zu transportieren und die Vitalität der von einigen Milligramm bis einigen 100 Milligramm Frischgewicht reichenden Gewebeproben in den mit etwa 2 bis 10 ml Lösung befüllten Probengefäßen zumindest einige Tage aufrechtzuerhalten. Hierbei kommt der Versorgung der Nährlösung mit Sauerstoff eine entscheidende Aufgabe zu, die erfordert, daß – beispielsweise mittels Sauerstoffpatronen, eines Miniaturkompressors oder eines kleinen Gebläses – möglichst kleine Gasblasen in die Lösung eingepert werden. Der Sauerstoffverbrauch ist aufgrund des geringen Nährlösungsvolumens pro Probengefaß äußerst gering. Mit einem in der Sauerstoffleitung angeordneten Drosselventil soll der gewünschte Sauerstoff-Partialdruck eingehalten werden.

Aus verschiedenen Gründen läßt sich allerdings in der zentralen Hauptleitung ein Druckabfall häufig nicht vermeiden, der bewirkt, daß bei den in die Vorrichtung vorne eingestellten Probengefäßen ein stärkeres Perlen der Gasblasen auftritt als bei den weiter hinten eingestellten Probengefäßen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß z. B. nicht alle der vorhandenen Probengefäße befüllt sind oder einen unterschiedlichen Füllstand der Nährlösung aufweisen. Damit gehen aber unvermeidlich unterschiedliche Fließwiderstände einher, die eine zentrale Einstellung nicht mehr erlauben. Diese Schwierigkeiten lassen sich nur durch eine einzelne Einstellung, z. B. über regelbare Ventile, bewältigen, was allerdings eine sehr aufwendige Meßtechnik und umständliche Regelmaßnahmen voraussetzt. Die gleiche Problematik liegt vor, wenn statt Gewebeproben beispielsweise Zellen, die in unterschiedlicher Form z. B. im Blut, Urin und Knochenmark vorhanden sind, oder biologische Materialien, die lebende Zellen enthalten, mit beispielsweise das Zellenwachstum förderndem CO₂ oder mit Stickstoff zur Kühlung versorgt werden müssen.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, diese Nachteile zu beseitigen und für eine Vorrichtung der eingangs genannten Art mit einfachen Mitteln eine gleichmäßige Gas- bzw. Sauerstoffzuführung an allen Stellen, d. h. allen Probengefäßen zu ermöglichen.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß zwischen der Hauptleitung und den Belüftungsleitungen jeweils eine Kapillare angeordnet ist. Indem erfindungsgemäß somit vor jedem Probengefaß ein aufgrund der einheitlichen Kapillare gleicher hoher Fließwiderstand eingestellt wird, läßt sich ein gleichmäßiger Gasdurchsatz auch bei unterschiedlichen Bedingungen an den verschiedenen Probentröhrchen bzw. -gefäßen erreichen, denn die sich aufgrund der individuellen Bedingungen der Probengefäße einstellenden Widerstände können vernachlässigt werden und wirken sich nicht mehr nachteilig aus, weil der an allen Kapillaren einheitliche Fließwiderstand demgegenüber höher ist. Es läßt sich daher gewährleisten, daß selbst bei unterschiedlicher Anzahl bestückter Probengefäße und/oder unterschiedlichem Füllstand der Nährlösung dennoch überall ein gleichmäßiger Gasdurchsatz vorliegt, beispielsweise über

jede Belüftungsleitung eine Blase pro Sekunde bei einem Durchmesser der Luftblasen von etwa 2 bis 3 mm in das Probengefaß eingeleitet wird, so daß die Nährlösung auf keinen Fall überschäumen kann. Bedingt durch die den Probengefäßen vorgeschalteten Kapillaren läßt sich eine passive Regelung erreichen, die einen Eingriff in die Gas- bzw. Luftversorgung an nur einer Stelle erfordert, indem beispielsweise lediglich die Leistung eines Kompressors oder einer Pumpe in gewünschter Weise verändert zu werden braucht.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus dem Patentanspruch und der nachfolgenden Beschreibung, in der ein in den Zeichnungen dargestelltes, die Einlagerung von Gewebeproben betreffendes Ausführungsbeispiel des Gegenstandes der Erfindung näher erläutert ist. Es zeigen:

Fig. 1 im Längsschnitt einen Aufnahmebehälter einer Inkubationsvorrichtung, ohne Probengefäße und teilweise schematisch dargestellt;

Fig. 2 als Einzelheit des Behälters gemäß Fig. 2 einen die Probengefäße aufnehmenden Heizblock mit einem plattenartigen Belüftungsverteiler oberhalb der Probengefäße, im Querschnitt dargestellt; und

Fig. 3 als Einzelheit und in vergrößerter Darstellung den in Fig. 2 eingekreisten und mit einem "X" gekennzeichneten Teilbereich des Belüftungsverteilers.

Eine in der Ausführung gemäß in Fig. 1 gezeigte Inkubationsvorrichtung 1 zur Aufrechterhaltung der Vitalität und Funktionalität von Gewebeproben besteht aus einem auf einer zu Transportzwecken in eine Halterung einschiebbaren Schiene 2 angeordneten Behälter 3, der durch einen ohne Griff und Verschluss dargestellten Deckel 4 verschließbar ist. Ein in dem Behälter 3 auf einer Flächenheizung 5 angeordneter Heiz- bzw. Trägerblock 6 ist in zwei nebeneinanderliegenden Reihen (vgl. Fig. 2) mit zahlreichen hintereinanderliegenden Aufnahmeöffnungen 7 für darin einzustellende, in Fig. 2 gezeigte Probengefäße 8 ausgebildet. Die Flächenheizung 5 hält den Trägerblock gleichmäßig auf einer Temperatur von 37°C (Körpertemperatur); damit die in die mit einer Nährlösung befüllten Probengefäße 8 eingelagerten Proben von äußeren Temperaturschwankungen möglichst unbeeinflusst bleiben, sind zudem der Behälter 3 und der Deckel 4 wärmeisolierend ausgeführt. Eine mit Führungen 9 in den Behälter 3 bzw. den Trägerblock 6 eingesetzte Belüftungsverteilerplatte 10 ist gemäß Fig. 2 zweiteilig und weist eine Ober- und eine Unterplatte 10a, 10b auf; in ihr ist eine zentrale Hauptleitung 11 eingearbeitet (vgl. Fig. 3), die an eine Sauerstoffversorgung in Form einer Pumpe 12 angeschlossen ist und als integrierten Bestandteil einen Filter 13 aufweist.

Die Belüftungsverteilerplatte 10 ist gleichzeitig als Trägerplatte für in die Probengefäße 8 eintauchende Belüftungsleitungen 14 ausgebildet; diese bestehen im Ausführungsbeispiel aus Edelstahl-Kanülen mit einer untenliegenden Luftaustrittsöffnung. Die Belüftungsverteilerplatte 10 ist außerdem mit mittig über den Probengefäßen 8 bzw. den Aufnahmeöffnungen 7 liegenden Bohrungen 15 versehen, durch die sich die Probengefäße 8 mit Gewebeproben beschicken und von einem Laborroboter über eine Pipettiermaße manipulieren lassen, ohne daß die Luftzufuhr unterbrochen werden muß. Die Belüftungsleitungen 14 sind deshalb gemäß Fig. 1 außermittig angeordnet; dennoch reicht die Verwirbelung der Nährlösung durch die eingeperteten Luftblasen aus, um die Versorgung auch der eventuell auf dem runden Gefäßboden liegenden Proben mit Luft sicherzustellen. Die Belüftungsleitungen 14 werden im übrigen in fluchtende Aufnahmebohrungen 16a bzw. 16b von Ober- und Unterplatte 10a, 10b (vgl. Fig. 3) eingesteckt und dort gehalten.

Die sich in der Belüftungsverteilerplatte 10 über die gesamte Länge des Behälters 3 erstreckende zentrale Hauptleitung 11 der Sauerstoffversorgung verteilt die eingespeiste Luft gleichmäßig an die jeweils in Reihe rechts und links hintereinanderliegenden Probengefäße 8. Damit sich ein gleichmäßiger Luftdurchsatz trotz eventuell unterschiedlicher Bedingungen an den einzelnen Probengefäßen 8 der Doppelreihen erreichen läßt, ohne daß eine einzelne, individuelle Einstellung vorgenommen werden muß, ist – wie im einzelnen aus Fig. 3 zu erkennen ist – zwischen der Hauptleitung 11 und jeder Belüftungsleitung bzw. den in die Bohrungen 16a, 16b eingesteckten Kanülen 14 eine Kapillare 17 angeordnet. Wie zahlreiche Versuche bestätigt haben, eignet sich hierfür in besonderer Weise eine sogenannte Fused-Silica-Kapillare, wie sie in der Gaschromatographie seit langem verwendet wird und beispielsweise durch das DE 94 13 553.3 U1 bekanntgeworden ist.

Die Kapillaren 17 sind vorteilhaft von semipermeablen Membranen 18 eingeschlossen, die zwar den in die Nährlösung eingepertlen Sauerstoff bzw. die Luft oder ein anderes Gas durchlassen, dabei aber einerseits sowohl die aus der Lösung mitgeführte Feuchtigkeit und andererseits auch die von der Pumpe 12 bzw. einem Kompressor herrührende Feuchtigkeit zurückhalten. Die Membranen 18 sind mittels O-Ringen 19 abgedichtet. Zur Halterung der als Verbindung zwischen der Hauptleitung 11 und den Belüftungsleitungen 14 in einer Ausnehmung der Oberplatte 10a der Belüftungsverteilerplatte 10 angeordneten Kapillaren 17 dienen Silikoninlagen bzw. -führungen 20.

Aufgrund der den Belüftungsleitungen 14 vorgeschalteten Kapillaren 17 wird ein an allen Einleitungsstellen gleich hoher Fließwiderstand erzeugt, der höher ist als der sich an den Probengefäßen 8 durch unterschiedliche Füllstände der Nährlösung und/oder bei nicht befüllten Probengefäßen einstellende Widerstand, der daher vernachlässigbar ist, so daß die in der Zuführung vorgeschalteten Kapillaren 17 eine einheitliche Einstellung an lediglich einer Stelle der Luftversorgung und damit einen gleichmäßigen Luftdurchsatz an allen Probengefäßen 8 ermöglichen.

Patentansprüche

Inkubationsvorrichtung zur Aufrechterhaltung der Vitalität und Funktionalität von Gewebeproben oder dergleichen, umfassend einen durch einen Deckel verschlossenen Behälter und einen in dem Behälter angeordneten Inkubator für mit einer Nährlösung befüllte Probengefäße, in die eine Belüftungsleitung eintaucht, die über eine zentrale Hauptleitung an eine Gasversorgung angeschlossen sind, dadurch gewährleistet, daß zwischen der Hauptleitung (11) und den Belüftungsleitungen (14) jeweils eine Kapillare (17) angeordnet ist.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -



